FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N° 450

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François-Emile MONNIER

Né le 4 janvier 1905 à La Meilleraie-de-Bretagne (Loire-Inférieure)

LA SÉROTHÉRAPIE

SUIVANT LES FORMES CLINIQUES DE

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE

Président : M. NOBÉCOURT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR DELAVIGNE, 2

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 — **THÈSE** N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François-Emile MONNIER

Né le 4 janvier 1905 à La Meilleraie-de-Bretagne (Loire-Inférienre)

LA SÉROTHÉRAPIE

SUIVANT LES FORMES CLINIQUES DE

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE

Président : M. NOBÉCOURT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—

1930

LE DOYEN. . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
De GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU LEMAIRE	Parasitologie.
REFTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	HEITZ BOYER	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale	SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
LERI	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
BASSET . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de ma profonde reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont bien voulu consentir pour moi depuis de longues années. A leur exemple de travail et de dévouement, je dois le meilleur de moi-même.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A Monsieur le Docteur BRELET

Professeur de Pathologie interne
à l'Ecole de Médecine de Nantes
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes heureux de le remercier de son précieux enseignement clinique. Qu'il veuille bien accepter ici l'expression de notre vive reconnaissance pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner au cours de ce travail.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE NANTES

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Docteur NOBÉCOURT

Professeur de Clinique médicale des Enfants
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Membre de l'Académie de Médecine

Qu'il nous soit permis de le remercier de la bienveillance avec laquelle il a bien voulu nous accueillir et de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

AVANT-PROPOS

Avant de terminer notre vie d'étudiant, nous nous faisons un devoir de remercier nos Maîtres de l'Ecole de Médecine de Nantes et de la Faculté de Médecine de Paris, pour leur précieux enseignement.

Nous saisissons avec un vif plaisir l'occasion où nous sommes de pouvoir écrire toute notre reconnaissance à ceux qui ont bien voulu s'intéresser à nous.

Nous aimons à évoquer le semestre passé à l'hospice Saint-Jacques, de Nantes, au cours de l'année scolaire 1928-1929, dans le service de M. le Pr Brelet. Son enseignement, plein d'érudition, a contribué à nous initier dans nos connaissances médicales. Il nous a donné le sujet de notre thèse, et c'est avec un infatigable dévouement qu'il s'est intéressé à la marche de notre travail. Qu'il veuille bien accepter ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Il nous est agréable de remercier M. le Pr Nobécourt, Membre de l'Académie de Médecine, de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

Enfin, à tous ceux à qui nous n'avons pas été indifférent, nous adressons nos vifs remerciements.

INTRODUCTION

La diphtérie est une des maladies toxi-infectieuses les plus fréquentes.

Autrefois, la diphtérie comptait parmi les maladies les plus meurtrières. Le traitement médical était, contre elle, à peu près impuissant. La merveilleuse découverte du sérum antidiphtérique en 1894, a complètement transformé le pronostic et a réduit de près des neuf dixièmes la mortalité par diphtérie dans les grandes villes.

Voici plusieurs années, la technique de la sérothérapie s'est modifiée et, à la suite de bon nombre de médecins en France et à l'Etranger, on s'est mis à recourir à des doses de sérum antidiphtérique beaucoup plus élevées que jadis.

Durant ces derniers temps, cette sérothérapie intensive, si pleinement justifiée dans les diphtéries malignes ou tardivement traitées, a paru un excès à de nombreux médecins.

M. le Pr Brelet a fait, à ce sujet, une série de travaux où il signala que l'on avait tendance à abuser de la sérothérapie intensive, méthode de traitement indispen-

sable dans certains cas, mais bien inutile dans beaucoup d'autres.

Il nous fit remarquer qu'il paraît plus clinique de se baser sur l'aspect de la diphtérie et de doser le sérum selon la gravité du cas. Souvent encore, la diphtérie est une affection bénigne guérissant bien avec des doses relativement faibles de sérum antidiphtérique.

Il nous engagea à nous inspirer de ses études personnelles et de celles qui font, à l'heure actuelle, autorité à ce sujet, pour en faire le sujet de notre thèse, et pour montrer que très souvent, la diphtérie est une affection cliniquement bénigne, qui doit être traitée par de petites doses de sérum antidiphtérique, la sérothérapie intensive n'étant réservée qu'aux cas de diphtérie maligne. Cette constatation a un grand intérêt de pathologie générale, car, dans quelques travaux sur la sérothérapie antidiphtérique, on a émis l'idée que le sérum antidiphtérique actuellement employé serait moins efficace que le sérum d'autrefois. Nous verrons ce qu'il faut penser de cette opinion.

Nous avons entrepris ce travail avec l'aide des conseils qu'il a bien voulu nous donner.

Voici comment nous comptons traiter notre sujet :

1. Généralités ;
2. Les formes cliniques de la diphtérie ;
3. Le traitement sérothérapique de l'angine diphtérique ;
4. Observations ;
5. Conclusions.

GÉNÉRALITÉS

A la fin du XIX^e^ siècle et au début du XX^e^ siècle, le traitement de la diphtérie a subi une évolution profonde. A partir de la fin du siècle dernier, on peut distinguer deux périodes dans l'évolution du traitement de la diphtérie : avant 1894, le traitement de la diphtérie par des moyens non sérothérapiques ; après 1894, le traitement de la diphtérie par un sérum spécifiquele : sérum antidiphtérique. Ces deux périodes sont profondément différentes l'une de l'autre ; la première est une période de tâtonnements, de recherches, une période d'attente et d'efforts décevants ; la seconde est une période de découvertes et de réalisation nouvelle, de succès thérapeutiques, dont s'est enrichie la science, et qui n'a pas encore subi, depuis 36 années, son entière évolution.

Avant 1894, le traitement de la diphtérie consistait dans un traitement local et dans un traitement général. En 1887, Gaucher exposa et défendit, devant la *Société Médicale des Hôpitaux*, le « traitement de l'angine diphtérique par l'ablation des fausses membranes et de la cautérisation antiseptique de la muqueuse sous-jacente « avec une solution concentrée d'acide phénique, suivant la méthode qui porte aujourd'hui son

nom. Depuis ses premières publications sur ce sujet, Gaucher a apporté à sa méthode plusieurs perfectionnements successifs ; il put bientôt indiquer avec précision la technique à laquelle l'expérience l'a amené à s'arrêter. Elle comprend trois actes : 1° l'ablation des fausses membranes ; 2° l'application sur la muqueuse affectée du topique phéniqué antiseptique ; 3° le nettoyage de la cavité bucco-pharyngée au moyen d'irrigations antiseptiques.

Ce traitement local très important s'associait à l'utilisation de moyens généraux. D'abord l'hygiène : chambre maintenue à une température constante et modérée ; aération méthodique et autant que possible continue ; propreté rigoureuse de la chambre qui devra être débarrassée, avant même que le malade y prenne place, des tentures, tableaux, meubles, étoffes, livres, etc, et, en général, de tout ce qui peut retenir la poussière. Alimentation suffisante, aussi abondante que possible : œufs, lait, purées de viandes, vins généreux, alcool. Lavements pour nettoyer l'intestin et pour exciter la diurèse.

Des médicaments internes, les plus habituellement prescrits, étaient le sulfate de quinine, donné dans l'espoir de prévenir, dans une certaine mesure, les infections secondaires, et les antiseptiques insolubles (le benzoate de naphtol par exemple) qui diminuent les fermentations intestinales. M. Legroux faisait prendre de petites doses de créosote, dont l'action se fait sentir à la fois sur l'intestin et à la surface du poumon où elle s'élimine.

Mais si nous savions dès lors ce qu'il fallait faire, les moyens indiqués ci-dessus ne permettaient pas d'y réussir d'une façon satisfaisante ; ils apparaissaient comme des expédients bien insuffisants. Cette impuissance se traduisait brutalement par les statistisques qui n'accusaient aucun abaissement du chiffre de la mortalité. Celle-ci, pendant les quatre années 1890 à 1893, s'élevait à 34 % pour les angines sans croup, et à 73 % pour les croups opérés à l'Hôpital des Enfants-Malades, à Paris. Elle n'était pas moindre à l'Hôpital Trousseau, et dans les autres hôpitaux spéciaux des grands centres où la diphtérie est endémique.

Dès 1893, cependant, la découverte des propriétés antitoxiques du sérum des animaux immunisés, annoncée par Behring, et accueillie d'abord avec étonnement, ayant été confirmée, et les résultats, remarquablement encourageants, de l'application de ces sérums au traitement de la diphtérie humaine, tentée par le même auteur, ayant été publiés par lui et ses collaborateurs, on commença à espérer en l'avenir de cette méthode.

Du 1er février au 24 juillet 1894, Roux appliqua avec l'aide de ses collaborateurs L. Martin et Chaillou, le traitement sérothérapique à tous les enfants entrés, pendant ce temps, dans le service de la diphtérie de l'Hôpital des Enfants-Malades, de Paris. Les résultats obtenus furent tels qu'ils établirent d'emblée et sans contestation possible, l'énorme supériorité de la méthode de Behring.

La mortalité des angines, à l'Hôpital des Enfants-Malades, tomba de 34 % (moyenne des quatre années

précédentes) à 12 %. Celle des croups opérés, de 73 % à 49 %. Pendant cette même période de février à juillet 1894, à l'Hôpital Trousseau, où aucun enfant n'avait pu bénéficier du traitement sérothérapique et où un nombre à peu près égal de diphtériques avaient passé, la mortalité des angines avait été de 32 % et celles des croups opérés de 86 %.

La démonstration était irréfutable. Une première communication fut faite par Roux, à Lille, au mois de mai. Une seconde communication faite devant le Congrès International d'Hygiène de Budapest, au mois d'août, appuyée sur 448 cas observés en six mois par Roux et ses collaborateurs, et par les médecins d'enfants les plus expérimentés des Hôpitaux de Paris qui avaient été les témoins des résultats de la médication nouvelle, eut un retentissement considérable. Les 448 faits qui servaient de base à cette communication opposés aux 520 faits observés pendant le même temps, dans un autre hôpital de la même ville, constituaient, en réalité, une série de 448 expériences dont chacune au moins était éclairée par l'observation d'un sujet témoin, sur lequel la même maladie avait évolué naturellement ou avec les anciennes méthodes de traitement, au lieu d'être modifiée par l'influence du sérum. Dans ces conditions, nulle erreur d'interprétation n'était possible. Aussi, la communication de Roux, Martin et Chaillou, eut-elle la plus heureuse influence sur la vulgarisation de la méthode de Behring dans toutes les parties du monde. Ce travail, en effet, faisait plus que de « confirmer, dans ce qu'ils avaient d'essentiel », comme le disaient Roux, Martin et Chail-

lou, « les résultats de Behring et de ses collaborateurs » ; il établissait, d'une façon positive et indiscutable, la valeur curative absolue du sérum chez l'homme.

Depuis 1895, la sérothérapie est devenue la base du traitement de la diphtérie. Cette grande découverte nous met en possession d'une médication véritablement spécifique qui, lorsqu'elle est appliquée à temps, répond à toutes les indications du traitement de la diphtérie pure.

Il n'est pas douteux que, depuis l'application du sérum au traitement de la diphtérie, la mortalité de cette maladie a baissé dans des proportions considérables. Les résultats de la méthode appliquée en France sur un grand nombre de cas depuis le congrès de Budapest, ont été de plus en plus favorables ; la mortalité hospitalière de la diphtérie qui dépassait 50 %, tomba à 12 %. De 26 %, chiffre indiqué par Roux au Congrès de Budapest, et déjà très favorable si on le compare à celui des années précédentes (qui, dans des conditions analogues, atteignait ou dépassait 50 %) la mortalité est tombée à une proportion qui oscille entre 10 et 15 % ; dans tous les pays du monde, la mortalité est inférieure à 10 % et parfois même ne dépasse pas 5 ou 6 %. La statistique publiée par la *Société Américaine de Pédiatrie* est sous ce rapport, particulièrement favorable ; elle date de Juillet 1896. Cette statistique est l'une des plus importantes qui ait paru ; après élimination des observations incomplètes, elle comprend encore 5794 cas, avec 713 morts, ce qui donne une proportion de 12,3 %. Si on retranche 218 cas, concernant des enfants mou-

rants au moment de l'injection, ou morts dans les premières vingt-quatre heures, il reste 5576 cas avec une mortalité de 8,8 %. Sur les 4120 cas injectés dans les trois premiers jours de la maladie, 303 décédant soit 7,3 0/0 ; si on déduit les cas concernant ceux qui moururent 24 h. après l'injection, on trouve 4013 cas, avec une mortalité de 4,8 %. Au contraire, lorsque l'injection était faite après le troisième jour, la mortalité était à peu près la même que dans les statistiques ordinaires de la diphtérie.

En présence de statistiques aussi nombreuses, et de celles qui ont été publiées dans tous les pays de l'Europe il faut bien admettre comme positive l'influence de la sérumthérapie.

Depuis 1895, la technique de la sérothérapie nouvelle a subi une série de modifications successives qu'il est intéressant de passer en revue. Pour suivre les différentes étapes de cette évolution, il suffit de lire les traités classiques depuis 1894 jusqu'à nos jours.

Dans les traités de 1895, on lit ceci :

« Du 1er février au 24 juillet 1894, Roux a inoculé tous les diphtériques de l'hôpital des Enfants avec du sérum de cheval immunisé (injection sous la peau du flanc, de 20 cc de sérum, répétition le lendemain si le cas l'exigeait) ; la quantité de sérum injecté a varié de 20 à 125 cc. par enfant..... »

« En général, pour un enfant au dessus de 2 ans la première inoculation est de 20 cc. Cette dose peut, à la rigueur, suffire dans les cas très bénins. Le plus souvent, les inoculations doivent être continuées tous les jours ou tous les deux jours, tant que la température et le pouls restent élevés, etc.

La dose totale employée varie de 40 à 125 cc. dans les cas graves ».

En 1897 : « La quantité à inoculer varie avec l'âge. Habituellement chez les enfants au dessus de deux ans, on commence par 10 cc. le premier jour. Si les phénomènes généraux d'intoxication et les phénomènes locaux d'extension des fausses membranes s'amendent, on peut ne pas dépasser cette dose ; sinon on renouvellera l'injection au bout d'un ou de deux jours, suivant les cas, avec 10 cc. de sérum ou davantage... Chez l adulte, on peut commencer avec 30 cc. »

En 1905 : « De la naissance à un an, nous injectons 10 cc. de sérum de Roux dans les diphtéries communes, et 20 cc. dans les diphtéries graves ou avec croup.

Après un an, nous injectons 20 cc. dans les diphtéries communes et 30 cc. dans les diphtéries graves ou avec croup.

Chez les adolescents et les adultes, nous injectons 30 cc. dans les diphtéries communes et 40 cc. dans les diphtéries graves..... même dans les cas d'angines malignes, nous dépassons rarement la dose totale de 80 cc., etc ».

En 1907 : « Dès que le diagnostic sera fait, on pratiquera une première injection sous-cutanée de 20 cc. au-dessus de deux ans ; de 10 cc. au dessous de deux ans. . Dans certains cas graves, on est forcé d'injecter en deux ou trois fois 40 à 50 cc. »

En 1909 : « Suivant les âges, la dose varie ; dans les cas moyens, on peut donner 10 cc. au nouveau-né et 10 cc. à l'enfant de un à deux ans ; au-dessus de trois ans, la dose initiale doit être de 20 cc. ; chez l'adulte, si la diphtérie est sérieuse, il faut donner 40 cc.., etc ».

On voit que de 1895 à 1909, pendant quatorze ans, la posologie du sérum antidiphtérique n'a subi que des variations insensibles. Résumant, en 1912, ce que l'on

enseignait alors sur le traitement de la diphtérie, M. le Pr Brelet (de Nantes) écrivait :

« Voici les doses indiquées par le Pr Marfan, par Simon ; pour la première injection, si l'enfant a moins d'un an, diphtérie commune 10 cc. ; diphtérie grave ou avec croup, 20 cc. ; enfant ayant un an et plus : diphtérie commune 20 cc. ; diphtérie grave ou avec croup 30 cc. ; adolescents et adultes, 30 à 40 cc. Hutinel et Martin conseillent, à peu de chose près, les mêmes doses ; cependant, on avait déjà une certaine tendance à faire une sérothérapie un peu plus intensive. Pour les diphtéries d'une gravité extrême, Darré indique les doses de 40, 60 et 80 cc. selon l'âge... »

Depuis 1912, cette tendance à la sérothérapie antidiphtérique intensive n'a fait que s'accentuer. En 1921, Pruvost conseille une sérothérapie généreuse qui consistera pour l'angine diphtérique commune en injections de 40 à 60 cc. le premier jour, même dose le lendemain ; même dose le troisième jour ; s'il y a lieu.

Mais, c'est véritablement l'année 1922 qui marque une date capitale dans l'histoire de la sérothérapie antidiphtérique. Lereboullet, dans une communication à l'Académie de Médecine, préconise aussi une sérothérapie intensive : dans beaucoup de cas, tardivement traités, le sérum doit être injecté à la dose de 100 cc. et plus par jour, moitié par voie intra-musculaire, moitié par voie sous-cutanée. Cette sérothérapie intensive a pris, ces dernières années, un développement rapide et prodigieux. Aujourd'hui, il est de règle d'injecter un total de 360 à 480 cc. de sérum dans le traitement de l'angine diphtérique commune, dans le traitement de

l'angine diphtérique maligne la dose totale à injecter est de 1000 à 1200 cc.

Nous verrons ce qu'il faut penser de cette sérothérapie intensive dans le traitement de la diphtérie bénigne.

Comme on le voit, les règles de la sérothérapie antidiphtérique n'ont pas encore reçu, de nos jours, leur forme définitive ; elles suscitent de nombreuses discussions. Obéissant à la loi du perpétuel devenir et de l'évolution créatrice, les règles de la sérothérapie antidiphtérique cherchent, dans le perfectionnement des connaissances humaines, leur consécration dans un principe immuable et définitif.

CHAPITRE II

—

LES FORMES CLINIQUES DE LA DIPHTÉRIE

Comme toutes les maladies infectieuses, la diphtérie présente des formes cliniques de gravité très variable, allant des cas les plus bénins aux cas extrêmement graves. Nous allons essayer de faire une courte étude clinique de la localisation la plus fréquente de la maladie : l'angine diphtérique.

Il y a deux formes de l'angine diphtérique : la forme commune et la forme maligne.

L'angine diphtérique maligne

L'angine diphtérique maligne est beaucoup plus rare que l'angine diphtérique commune, et sa fréquence relative est subordonnée aux épidémies.

L'angine diphtérique maligne peut débuter de deux manières ; tantôt les caractères de la malignité se montrent d'emblée et sont évidents dès le premier examen,

même quand celui-ci est fait très près du début ; tantôt l'angine maligne succède à une angine commune ; cette transformation, fréquente autrefois, est devenue beaucoup plus rare depuis l'emploi du sérum. Cette absence de transformation de l'angine commune en angine maligne depuis l'emploi du sérum antidiphtérique, est un des arguments les plus puissants en faveur de l'efficacité de ce remède.

L'angine maligne d'emblée peut commencer d'une manière presque aussi insidieuse que l'angine commune ; la fièvre et même la dysphagie sont peu accusées ; cependant le teint s'altère et le cou se gonfle très vite ; et dès le premier examen de la gorge, on la trouve couverte de fausses membranes. Dans d'autres cas le début est brusque et violent ; cela s'observe surtout dans certaines épidémies ; dans celle qui a sévi en 1897 à Privas, M. L. Martin a constaté ce début subit et à grand fracas et en a bien tracé les caractères : fièvre intense, douleurs abdominales ; vomissements, rougeur pharyngée précédant l'exsudation fibrineuse qui, cependant, recouvrait la gorge de fausses membranes en moins de vingt-quatre heures. Ces symptômes initiaux peuvent faire penser à la scarlatine et égarer le diagnostic durant les premières heures ; quoi qu'il en soit, la fièvre tombe vite et l'évolution est ensuite presque apyrétique.

Voici, maintenant, le tableau de l'angine maligne, lors de l'entrée des malades à l'hôpital.

La gorge est couverte de fausses membranes et la diffusion de l'exsudat fibrineux à toutes les parties du pha-

rynx est le caractère qui frappe au premier abord ; les amygdales, les piliers et le voile du palais, la luette, la voûte palatine, la paroi postérieure du pharynx, sont revêtus d'une couenne continue, épaisse, à surface inégale, dont la teinte grisâtre présente souvent, par places, des taches brunâtres dues à un suintement sanguin ; au microscope, cet exsudat montre plus de détritus cellulaires et plus de cocci que celui de la forme commune ; en outre, on y voit parfois des hématies plus ou moins altérées. Contrairement à ce qui se passe dans la forme commune, l'inflammation de la muqueuse pharyngée est très intense ; la tuméfaction des parties sous-jacentes est considérable ; aux limites de la fausse membrane, on constate que la muqueuse est très rouge et très gonflée ; l'isthme du gosier est très rétréci. La déglutition est souvent douloureuse, toujours difficile, quelquefois impossible. La bouche, presque toujours ouverte, exhale parfois une odeur repoussante. Souvent les lèvres sont fissurées et saignantes.

Les fosses nasales sont presque toujours atteintes et elles le sont bien plus que dans la forme commune ; les narines sont rouges, tuméfiées, érodées, et laissent écouler une sérosité roussâtre ou du pus teinté de sang. Dans la forme hémorragique, du sang pur suinte d'une manière continue ; ce suintement commence dès le début, aussi des épistaxis précoces et tenaces sont-elles du plus mauvais augure dans la diphtérie maligne. La zone sous-nasale de la lèvre supérieure est souvent rouge et gonflée. Contrairement à ce qui se passe dans l'angine commune, il n'est pas rare de voir des fausses mem-

branes minces qui recouvrent les érosions des narines ; et, parfois, on assiste au rejet par le nez de couennes plus ou moins étendues, dont la forme décèle l'origine ; ce rejet s'observe surtout après les injections de sérum. De même que dans la forme commune, on constate aussi cette prédominance unilatérale qui contribue à donner au coryza diphtérique un caractère spécial ; toutefois cette prédominance est ici moins accusée et plus inconstante.

Dans l'angine maligne, l'adénopathie sous-maxillaire ne manque jamais ; elle est remarquable par l'œdème du tissu cellulaire qui enveloppe les ganglions ; cet œdème fusionne les glandes, ne permet pas de les isoler les unes des autres, et donne, lorsqu'il est très marqué, l'aspect du « cou proconsulaire ». Cet œdème périganglionnaire du cou est un des meilleurs signes de la malignité.

A l'entrée, la température est quelquefois entre 38 et 39 degrés — température rectale — ailleurs elle est très voisine de la normale. Passés les deux premiers jours, elle s'abaisse et reste, en général, au-dessous de 38 degrés. Les extrémités sont froides et légèrement cyanosées. Le pouls est fréquent et dépressible, mais encore bien frappé. Les malades conservent leur connaissance, mais sont souvent prostrés, anéantis ; ils restent immobiles, sauf à certains moments où ils s'agitent et offrent des signes visibles d'angoisse. Ils ne manifestent souvent aucun désir de manger et même de boire. Leurs traits sont tirés, leurs yeux cernés ; le teint est pâle, avec quelques taches rouges ou un peu violacées.

L'albuminurie ne manque presque jamais ; son degré est très variable.

Tels sont les symptômes qu'offrent le plus constamment les angines diphtériques malignes au moment des premiers examens.

Selon l'évolution, l'angine diphtérique maligne présente diverses formes. Un type assez particulier est celui dans lequel il semble que, sous l'influence du traitement local, la diphtérie s'atténue. Le tableau initial est le même, mais on reprend de l'espoir en voyant l'état de la gorge s'améliorer. Espérance trompeuse, car au bout du 4e ou du 6e jour, apparaît un syndrome malin secondaire. L'enfant reste pâle et apathique, présente des signes de paralysie précoce du voile, des vomissements, un pouls fréquent ou, inversement, ralenti, succombe souvent brusquement dans une syncope.

La description de ce syndrome, ébauchée par Trousseau, a été faite par le Pr Marfan. Ce qui le caractérise, c'est la pâleur persistante et croissante de l'enfant ; c'est son apathie, son indifférence à tout ce qui l'entoure, c'est l'apparition rapide, vers le 6e jour, d'une paralysie du voile ; l'enfant nasonne, rejette les aliments par le nez. Le pouls est faible, fréquent, ou inversement, ralenti. La tension artérielle est très basse. On trouve une augmentation de la matité cardiaque qui va de pair avec cette faiblesse du pouls. En outre, le foie est fréquemment gros et douloureux, et cette hépatomégalie douloureuse est le reflet de la faiblesse cardiaque. L'enfant a des vomissements, très fâcheux symptôme ; sans doute on voit quelquefois vomir un diphtérique qui

guérit, mais néanmoins, le vomissement qui survient au 5e ou 7e jour de la maladie est toujours d'un pronostic sévère. Ces formes se terminent souvent par la mort subite : l'enfant se retourne dans son lit et meurt par syncope.

Tels sont les éléments essentiels de ce syndrome malin secondaire qui comporte un pronostic très sévère, car il est la marque d'une intoxication diphtérique grave, la toxine s'étant fixée sur les organes et notamment le cœur, les capsules surrénales, le système nerveux et n'étant que beaucoup moins accessible au sérum. Néanmoins, le pronostic n'est pas fatalement mortel. Un certain nombre d'enfants peuvent guérir. Lereboullet en a vu des exemples chez des enfants qui purent être traités immédiatement par une sérothérapie intensive et chez lesquels ce syndrome malin ne fut qu'un épisode inquiétant, mais finalement curable.

Le Pr Victor Hutinel a donné une très belle description de ce syndrome malin secondaire dans les maladies de l'enfance.

L'angine diphtérique commune

Voici maintenant le tableau de l'angine diphtérique commune, tel qu'on l'observe dans le plus grand nombre de cas.

En interrogeant les parents, on apprend que le début a été le plus souvent insidieux ; l'enfant a d'abord perdu l'appétit, a paru fatigué, mais a pu rester deux ou trois

jours sans prendre le lit. Il n'est pas rare que l'on puisse constater, dès les premiers jours, une occlusion nasale incomplète avec hypersécrétion muqueuse (enchifrènement).

Quand on fait l'examen de la gorge chez tout enfant qui a du malaise ou de la fièvre, on peut assister parfois à l'éclosion des lésions pharyngées ; on aperçoit, dès le début, un enduit opalin, peu adhérent, siégeant tantôt sur une amygdale, tantôt sur les deux, tantôt sur la paroi postérieure du pharynx, à droite ou à gauche, au voisinage des gouttières latérales ; cet enduit primitif change vite de caractère ; il devient une pellicule blanche adhérente, c'est-à-dire une fausse membrane.

Dans certains cas, l'angine diphtérique peut simuler au début une angine lacunaire banale ; quel qu'ait été le mode de début, à la période d'état l'angine diphtérique commune est essentiellement caractérisée par la présence, sur le pharynx, de fausses membranes dues à une exsudation de fibrine qui se coagule.

Ces fausses membranes sont des pellicules blanches, cohérentes, adhérentes, dont la surface est assez régulièrement unie et comme veloutée. Elles siègent le plus souvent, au moins au début, sur les amygdales ; tantôt elles forment, sur chacune d'elles, une tache unique, de dimensions variables, mais qui peut en recouvrir toute la surface, tantôt elles forment des îlots isolés, plus ou moins nombreux, tantôt elles forment des bandes allongées. Tout autour des fausses membranes, la muqueuse a souvent une apparence à peu près normale ; elle est à peine rouge et tuméfiée ; un des caractères de l'an-

gine diphtérique commune est d'être peu inflammatoire ; nous avons vu que c'est le contraire dans la forme maligne.

Autrefois, avant le traitement par le sérum antidiphtérique, la maladie suivant son évolution naturelle, ces fausses membranes avaient une grande tendance à l'extension ; finalement, tout le pharynx arrivait à être recouvert par un exsudat confluent. Si l'on cherche à enlever, avec une pince, un fragment de l'exsudat, on est, tout d'abord, frappé de l'adhérence de l'exsudat qui est telle que l'on ne peut l'arracher sans faire saigner la muqueuse, bien que celle-ci paraisse peu altérée au dessous. La fausse membrane est formée d'une substance qui a une grande cohésion, qui ne s'écrase pas facilement et qui ne se dissocie pas dans l'eau. L'exsudat se reproduit avec rapidité.

Si on examine au microscope un fragment de fausse membrane, on voit que c'est un exsudat composé de fibrine fibrillaire ou granuleuse, de cellules épithéliales plus ou moins reconnaissables, de leucocytes, de débris cellulaires et de microbes qui ont la forme de bâtonnets. Ces bâtonnets sont les bacilles de la diphtérie ; on les trouve sous leurs trois formes : bacilles longs, bacilles moyens, bacilles courts, habituellement associés, mais avec une prédominance fréquente de l'un d'eux. A côté de ces bâtonnets, on voit parfois des cocci, ordinairement peu nombreux dans l'angine commune.

Souvent, l'existence de ces fausses membranes de l'angine diphtérique commune ne provoque que fort peu de troubles fonctionnels ; chez les enfants un peu

grands, qui peuvent renseigner sur leurs sensations, la déglutition est assez rarement très difficile et très douloureuse ; les nourrissons tètent généralement assez bien, quand ils n'ont pas d'occlusion nasale ; la voix est tantôt normale, tantôt amygdalienne, tantôt nasonnée.

Dans l'angine diphtérique, l'adénopathie cervicale est à peu près constante, mais, dans la forme commune, elle est souvent peu marquée. Elle siège de préférence sur les ganglions angulo-maxillaires, qui reçoivent les lymphatiques de l'amygdale (ganglions amygdaliens) ; elle peut atteindre aussi les ganglions sous-maxillaires où aboutissent les lymphatiques du naso-pharynx. Dans l'angine commune, l'adénopathie se manifeste par un gonflement ordinairement peu accusé et bien limité ; les ganglions sont durs, roulent sous le doigt et sont nettement séparés les uns des autres ; ils ne sont pas unis, comme dans la forme maligne, par l'œdème du tissu conjonctif qui les entoure.

La diphtérie nasale est souvent associée à la dipthérie pharyngée. Si on comprend dans le nez la région rétronasale (cavum pharyngien) on peut même dire qu'il n'y a pas de diphtérie pharyngée ou laryngée sans diphtérie nasale. Dans l'angine diphtérique commune, il est rare que la diphtérie envahisse la région antérieure des fosses nasales, et qu'on aperçoive des fausses membranes en regardant l'intérieur des narines ; ici, tout ce qu'on constate, c'est un léger écoulement muqueux ou muco-purulent comme dans un coryza simple ; cet écoulement coïncide avec des signes d'occlusion nasale, plus prononcés

que dans la rhinite simple (bouche ouverte, ronflement) et, de plus, on constate parfois des érosions des narines. Enfin, un dernier caractère qui doit attirer l'attention et faire penser qu'il ne s'agit pas d'un coryza ordinaire, c'est la prédominance l'unilatérale de l'écoulement et des érosions. Ces lésions du nez peuvent représenter le premier et parfois l'unique stade de la diphtérie.

A ces symptômes locaux se joignent des symptômes généraux qui n'ont rien de bien caractéristique ; la fièvre, à peu près constante, est, en général, modérée ; elle oscille entre 38 degrés et 39 degrés : il est exceptionnel qu'elle atteigne 40 degrés. Le pouls est accéléré et sa vitesse est en rapport avec l'élévation de la température. Le sujet est abattu, sans appétit, mais n'éprouve pas de grand malaise.

L'albuminurie existe dans plus de la moitié des cas, mais elle est ordinairement peu accusée : dans la forme commune, il est exceptionnel que le taux de l'albumine que renferme l'urine dépasse 0 gr. 50 par litre.

Voici le tableau de l'angine diphtérique commune arrivée au deuxième ou troisième jour de son évolution. C'est, en somme, le tableau d'une maladie bénigne.

CHAPITRE III

LE TRAITEMENT SÉROTHÉRAPIQUE DE L'ANGINE DIPHTÉRIQUE

Depuis 1895, la sérothérapie est devenue la base du traitement de la diphtérie. Les doses de sérum antidiphtérique à injecter doivent varier avec l'âge du sujet et la gravité du cas. Aux cas de diphtérie maligne ou tardivement traités, il convient de faire une sérothérapie intensive ; au cas de diphtérie commune, il suffira de faire une sérothérapie à doses moyennes.

Voici un court résumé du traitement de l'angine diphtérique maligne. Ce traitement comporte essentiellement le traitement sérothérapique à doses massives associé à un traitement général complémentaire.

Le Pr Lereboullet décrit en ces termes le traitement sérothérapique des angines malignes.

Dans les angines malignes, il est absolument indispensable d'agir par doses massives. Il faut injecter chaque jour 200 cc. de sérum ordinaire : 100 cc. le matin (moitié intra-

musculaire, moitié sous-cutanée) et 100 cc. le soir (suivant les mêmes voies). Le traitement est continué 5 à 6 jours de façon à atteindre le plus rapidement possible la dose totale à injecter : 1000 à 1200 cc.

Pratiquement, il y a un gros intérêt à terminer la sérothérapie avant la période des accidents sériques éventuels (8e à 10e jour).

Ces doses peuvent, du reste, être dépassées dans quelques cas exceptionnels ; en particulier, en présence d'une diphtérie maligne dont le début remonte à 3 ou 4 jours, et non traitée, il y a intérêt à augmenter encore les doses. Nous injectons alors 300 cc. de sérum par jour, et parfois nous avons atteint 400 cc., etc.

On peut citer d'autres travaux donnant la même note, en ce qui concerne le traitement de la diphtérie. Voici, entre autres, la thèse de Bagot, soutenue en 1926 ; dans l'angine commune, 100 cc. le premier jour ; même dose le lendemain et les jours suivants ; minimum 200 cc. ; dans l'angine grave, 150 cc. par jour ; ces doses sont injectées moitié dans les muscles, moitié sous la peau.

Dans le traitement actuel de la diphtérie, le traitement local par attouchements ou gargarismes est accessoire, et, en général, on doit se dispenser de tout traitement local.

S'il n'y a pas de traitement local, il y a un traitement général à faire, en même temps que le traitement sérothérapique. Quand on traite une angine diphtérique ordinaire, il n'y a pas de raisons d'instituer un autre traitement que la sérothérapie. Il n'en va pas de même quand on a affaire à une angine diphtérique grave,

tardivement traitée, à une angine toxique ; au moment où on intervient, l'atteinte des organes, reins, cœur, capsules surrénales, foie, est certaine. Dans ces cas, il convient d'user de médications qui soutiennent les organes défaillants.

Les principales lésions capables de provoquer des accidents sont celles du cœur et des capsules surrénales. C'est la source, semble-t-il, de la plupart des syndromes malins, avec accidents cardiaques, syncopes et même mort subite dans certains cas. L'huile camphrée peut parer à ces accidents ; on l'emploie journellement dans les diphtéries graves, en injections sous-cutanées.

La médication à employer très souvent, en vertu de cette notion de la fréquence de l'insuffisance surrénale au cours de la diphtérie, c'est la médication surrénale. L'adrénaline peut être utilisée par voie buccale ou mieux perlinguale, diluée dans un peu d'eau ou mise sur un morceau de sucre à doses répétées, quatre fois par jour (par exemple X, XV ou XX gouttes de la solution habituelle au 1/1000e). L'action tonique de cette médication sur l'appareil cardio-vasculaire semble réelle, mais passagère. Plus active, plus employée chez les enfants est l'extrait surrénal, en cachets ou paquets de 0 gr. 10 répétés 3 ou 4 fois par jour. L'extrait surrénal, d'après Richaud, a une action plus nette que ne semblerait l'indiquer sa teneur en adrénaline, et paraît proportionnellement plus efficace.

Ces produits sont souvent utilisés en injections. Suivant l'âge on peut injecter 1/2 milligramme de la solu-

tion d'adrénaline par voie sous-cutanée, mais l'injection est douloureuse et elle n'est pas exempte d'incidents. D'une manière très commode, on peut employer la voie rectale, toujours inoffensive, sous forme de goutte à goutte de sérum adrénaliné ou de petits lavements à garder de 50 à 100 grammes d'eau additionnée de quelques gouttes d'adrénaline.

L'injection sous-cutanée d'extrait surrénal total paraît être le procédé de choix. Cet extrait contient en général 0 gr. 10 de substance surrénale par centimètre cube ; c'est lui qu'il convient d'employer dans toute diphtérie sérieuse.

Depuis quelque temps on utilise un extrait plus concentré, l'extrait persurrénal. Cet extrait correspond à 1 gramme de tissu pour 2 cc. Il renferme sensiblement 1/2 milligramme d'adrénaline par cc., c'est à-dire une assez forte quantité de ce produit.

L'opothérapie surrénale pour être vraiment efficace doit être instituée très précocement dès les premiers jours. En présence d'une angine maligne, elle doit être employée systématiquement. L'extrait persurrénal injecté comme le sérum aussitôt que possible, c'est-à-dire dès l'entrée de l'enfant à l'hôpital peut améliorer le pronostic d'un grand nombre de diphtéries malignes. Il ne doit toutefois être employé qu'avec prudence en raison des réactions vives qu'il amène parfois.

On emploie la strychnine, médicament tonique général, tonique du cœur et du système nerveux, dans les angines graves, à titre préventif contre les paralysies, sous forme de piqûres d'un demi-milligramme à un

milligramme et demi, suivant l'âge. On peut lui substituer la noix vomique, prise par voie buccale, deux gouttes de teinture par année d'âge. On peut employer l'huile camphrée strychninée (1/2 milligramme de strychnine pour 2 cc. d'huile). Bien tolérée, la médication par la strychnine est un adjuvant fort utile du traitement.

M. Jean Cathala et Mlle Boegner signalent les bons effets des injections intra-veineuses d'ouabaïne dans le traitement du syndrome secondaire de la diphtérie maligne chez l'enfant. La dilatation aiguë du myocarde, élément cardinal du syndrome secondaire de la diphtérie, peut être combattue efficacement en recourant aux injections intraveineuses d'ouabaïne. La constatation d'un bruit de galop paraît l'indication. La dose est de 1/8e ou 1/10e de milligramme répétée durant deux à quatre jours consécutifs. Les auteurs rapportent 5 observations de cas très graves ainsi traités avec 4 guérisons.

M. Lesné confirme ces constatations, ayant traité de cette même façon 6 diphtéries malignes, et notamment 2 cas graves de syndrome tardif, qui, tous les deux, ont guéri après huit injections de 1/8e de milligramme d'ouabaïne. Ces injections intraveineuses d'ouabaïne sont très bien supportées par les enfants.

L'extrait de foie est utile dans la convalescence de la diphtérie, à la dose de 3 à 4 grammes par jour.

Le régime alimentaire des diphtériques ne présente rien de spécial. Les diphtériques doivent être nourris légèrement pendant la phase aiguë (de lait et de boissons

sucrées surtout). Plus tard, on peut les réalimenter assez vite, sans qu'il soit nécessaire, comme pour les typhiques, de surveiller longtemps le régime. Il faut les nourrir assez tôt et régulièrement de façon à éviter que l'anémie secondaire ne se développe.

A la suite de l'angine diphtérique, et plus spécialement de l'angine maligne, les enfants sont souvent dans un état de maigreur, de fatigue et d'anémie extrêmement prononcée ; il y a lieu de les remonter ; la médication ferrugineuse, la médication phosphatée et arsénicale et surtout le grand air de la mer ou de la montagne trouvent ici leurs indications.

***

Aux cas de la diphtérie bénigne, convient une sérothérapie à doses moyennes. Voici les doses indiquées par le Dr R. Levent, dans un récent article sur le traitement de la diphtérie.

Dans les formes ordinaires, la dose quotidienne de rigueur est de 10.000 U., 40 à 60 cc. (soit 12.000 à 16.000 unités, soit 21 à 28 francs) sont donc suffisants.

On injectera 20 cc. sous la peau, et 20 cc. intramusculaires une heure après l'injection sous-cutanée afin d'éviter le choc.

Cette dose sera renouvelée le lendemain et le troisième jour. A partir du moment où les fausses membranes ont cessé de se reproduire on diminue les doses graduellement pour ne cesser le sérum qu'en trois ou quatre jours.

Même dans les formes de diphtérie bénigne, l'opothérapie surrénale est recommandable.

Le régime alimentaire et le traitement général sont les mêmes que dans les cas de diphtéries malignes précédemment décrits.

Comme on le voit, avec 300 cc. environ de sérum antidiphtérique, on peut guérir très bien les cas de diphtérie bénigne, et souvent même à moins que cela, soit avec des doses de sérum environ quatre fois moins considérables que dans les cas de diphtérie maligne. Cette diphtérie bénigne, avec des doses moyennes ou modérées de sérum antidiphtérique, guérira parfaitement bien comme nous le verrons aux observations.

***

Le fait qu'on guérit la diphtérie bénigne par de petites doses de sérum aussi bien qu'avant la guerre, a une grande importance actuelle et prouve que le sérum antidiphtérique a toujours la même valeur, malgré les critiques.

Cette question de la diminution de l'efficacité des sérums thérapeutiques actuellement fournis par l'Institut Pasteur de Paris a une grande importance pratique et passionne à juste raison l'opinion médicale. C'est avec beaucoup de talent que le Pr Minet, de Lille a étudié ce point et a mis à l'ordre du jour la question des diphtéries séro-résistantes. Y a-t-il vraiment des diphtéries séro-résistantes ? Il semble que l'existence des diphtéries séro-résistantes ne peut pas être aujourd'hui consi-

dérée comme certaine ; on est seulement obligé de faire de beaucoup plus fortes doses qu'au début de la sérothérapie, mais tout compte fait, le pourcentage de la mortalité n'a guère varié au cours de 35 années de sérothérapie. Cependant, pourquoi doit-on faire de beaucoup plus fortes doses qu'autrefois ? Le terrain a peut-être évolué, ainsi que le microbe ; mais surtout, le sérum,en France, n'est plus préparé comme en 1894. Jadis, on préparait les chevaux avec une toxine atténuée au Gram, puis, avec une toxine pure ; on obtenait lentement le sérum, et beaucoup d'animaux ne résistaient pas à la préparation. Maintenant on utilise l'anatoxine de Ramon formolée, qui permet d'obtenir plus vite le sérum et entraîne une bien moins grande mortalité ; on a même perfectionné la technique en mélangeant du tapioca à l'anatoxine. Or, le formol, pour Billard, inactiverait la neurotoxine diphtérique.

A ce sujet, il est intéressant de rappeler l'opinion du Pr Lereboullet, de Paris ; voici ce que dit Lereboullet :

Que le sérum actuel, provenant en grande partie de chevaux préparés uniquement à l'anatoxine sans toxine virulente ni bacilles, puisse être moins actif, dans les cas graves, malgré sa richesse en unités antitoxiques, c'est une hypothèse qui pourrait être soulevée ; elle ne paraît pas toutefois devoir être maintenue devant les résultats vraiment remarquables obtenus dans mon service pendant les 6 premiers mois de 1926, avec ce même sérum, et devant les constatations biologiques de divers ordres qui ont établi les multiples avantages de l'emploi prépondérant ou exclusif de l'anatoxine dans la préparation du sérum.

En 1926, pour six mois, Lereboullet obtient des résultats très favorables : 215 cas de diphtérie commune, aucun décès ; 48 croups, 8 décès, 41 diphtéries malignes, 8 décès, soit 19 % ; à la fin de l'année 1926 et au début de 1927, les résultats sont moins favorables et cependant le même sérum a été employé. En somme, pour Lereboullet, il n'y aurait pas lieu de mettre en cause l'activité de sérum antidiphtérique, mais plutôt une question de terrain, ou une évolution dans la virulence du microbe de la diphtérie.

C'est d'ailleurs pour la diphtérie que, jusqu'ici, on incrimine le moins le sérum, pour invoquer des épidémies particulièrement sévères et des associations microbiennes spécialement virulentes. Il n'en demeure pas moins que, en 1894, 20 à 40 cc. suffisaient pour juguler la plupart des cas, alors que, depuis quelques années, on conseille d'injecter plusieurs jours de suite 200 cc. Outre l'inconvénient pécuniaire de pareilles doses, on ne trouve pas toujours, surtout en province, de telles quantités disponibles immédiatement. L'argument du Pr Minet mérite d'autant plus d'être pris en considération qu'il cite en comparaison le sérum de l'Institut Pasteur de Bruxelles. Celui-ci est préparé par une méthode très voisine de celle qui fut d'abord appliquée par Roux. Les médecins belges et ceux du Nord de la France qui l'emploient affirment que 30 à 50 cc. suffisent habituellement.

Ces affirmations sont évidemment du plus haut intérêt. Cependant, elles ne sauraient avoir en ce moment la portée considérable qu'elles pourraient prétendre

pour plusieurs raisons. Le Pr Minet avoue lui-même que ce problème reste entouré de nombreuses inconnues et qu'il n'a pas la pratique personnelle du sérum belge.

Un éclaircissement véritable ne sera apporté à la question que du jour où on aura essayé comparativement le sérum belge et le sérum parisien dans les hôpitaux et catalogué les résultats obtenus.

M. E. Cassoute (de Marseille) étudie la séro-résistance de certaines diphtéries actuelles. Depuis deux ans, il constate la nécessité d'injecter aux enfants diphtériques des doses de sérum beaucoup plus élevées, doses qui agissent d'ailleurs moins bien qu'autrefois, où il suffisait d'une dose totale de 40 à 60 cc. de sérum pour venir à bout des diphtéries d'intensité moyenne.

Ces constatations ont été faites également à Paris, et dans plusieurs régions de la France ; toutefois ces faits de séro-résistance s'observent plutôt dans les grands centres qu'à la campagne. Plusieurs praticiens exerçant à la campagne donnent les résultats de leur expérience en ce qui concerne la question des doses de sérum antidiphtérique. Le Dr Damey (de Douarnenez) injecte 10 cc. de sérum dans les cas légers, 20 cc. dans les cas d'allure plus sévère, puis fait quelquefois une seconde injection de 10 ou 20 cc. ; tous ses malades ont guéri, sauf un, vu seulement deux heures avant la mort ; il conclut que, dans la plupart des cas, les doses massives de sérum ne sont pas nécessaires. Le Dr Bettrémieux (de Jumilhac le Grand), le Dr Poirson (de Vauvillers) traitent aussi leurs malades avec deux ou trois flacons de serum antidiphtérique ; le Dr Chailloux (de

Champigné) ne dépasse pas la dose de 40 cc. par jour dans les cas les plus graves. L'énumération de tous ces cas heureux obtenus par l'emploi de doses modérées de sérum antidiphtérique semblerait indiquer que peut-être le microbe campaguard aurait-il une virulence moins grande que celui de la ville ou de l'hôpital.

La préparation des sérums ne paraissant pas en cause, il semblerait qu'il faille incriminer la transformation du germe épidémique de la diphtérie.

Toutes ces constatations — si intéressantes soient-elles — sont cependant insuffisantes pour résoudre équitablement le problème prodigieusement complexe des diphtéries séro-résistantes.

Elles ne peuvent agiter qu'une partie limitée d'un problème de grande envergure. Ce sont des hypothèses scientifiques ingénieuses qui méritent d'être retenues mais qui ont besoin de nouvelles recherches et de travaux de contrôle.

Dans un remarquable article sur le traitement de la diphtérie, le Dr Levent donne à ce problème une précieuse et judicieuse réponse. Voici ce qu'il écrit :

> Nous ne prétendons pas que le sérum actuel n'a pas et surtout n'aura pas à être modifié, mais il semble qu'on l'ait accusé à tort, faute souvent de l'employer quand et comme il faut.

Le Dr Levent remarque que les praticiens ruraux réduits à user de toute l'acuité de leur sens clinique, éloignés qu'ils sont des Instituts Pasteur et des laboratoires de bactériologie — injectent précocement le sérum anti-

diphtérique à tout individu suspect et continuent ainsi de constater l'efficacité de ce précieux remède — au contraire, les praticiens de grande ville, respectueux à l'excès des renseignements du laboratoire — attendent la réponse de l'examen bactériologique pour commencer la sérothéraphie : ils perdent un temps précieux ; ils laissent le poison diphtérique aggraver ses effets, et retirent moins de bénéfice de l'effet thérapeutique du sérum antidiphtérique.

Le Dr Levent en arrive aux conclusions suivantes :

La conduite à tenir dans les diphtéries présentes peut donc se résumer ainsi :

— Diagnostic précoce. Considérer comme diphtérique toute angine blanche, quel que soit le caractère de son exsudat, et faire immédiatement du sérum que l'on continuera jusqu'à ce que le laboratoire donne une raison de l'interrompre (absence de bacilles ou bacilles courts).

— Traiter de même les angines rouges, même primitives, lorsque en milieu douteux (diphtérie, scarlatine) ou lorsque symptômes concomitants suspects. Toujours penser aux angines rouges streptodiphtériques.

— Doses d'emblée massives de sérum (10.000 unités au moins) par voie en même temps sous-cutanée et intramusculaire. Continuer sans défaillance ; la disparition définitive des fausses membranes est la seule indication de diminuer graduellement les doses

— Employer pour le traitement le sérum ordinaire ; réserver le sérum purifié à la sérothérapie préventive.

— Employé tôt et vigoureusement, comme il doit l'être, le sérum antidiphtérique ne sera plus soupçonné d'avoir démérité.

Ces conclusions semblent être les plus raisonnables, les plus justes. Nous verrons aux observations que M. le Pr Brelet a bien voulu nous communiquer que de nombreux cas de diphtérie bénigne sont guéris, très bien, par des doses relativement faibles de sérum antidiphtérique. C'est une preuve de plus — non la moindre — que le sérum n'a rien perdu de son efficacité. Employé comme il doit l'être, il mérite toute la confiance du médecin praticien, il ne semble pas avoir démérité ; les résultats thérapeutiques obtenus dans le passé et que l'on continuera sûrement d'obtenir à l'avenir, illustrent d'une façon positive l'une des plus belles conquêtes du siècle de Pasteur.

CHAPITRE IV

—

OBSERVATIONS

(Observations communiquées par M. le Pr Brelet)

Obs. I. — M. X .., 23 ans, souffre de la gorge et ressent un malaise fébrile le 20 décembre 1929, dans la matinée.

Je l'examine le 21 décembre à 16 heures; l'amygdale droite, augmentée de volume, présente deux petites fausses membranes ; sur l'amygdale gauche, traînée linéaire pseudo-membraneuse ; un ganglion peu volumineux à l'angle de la mâchoire droite. Temp. : 38°3. Diphtérie presque certaine. Prélèvement de l'exsudat.

22 décembre : Le Dr Ballet répond : présence de bacilles de Lœffler et de pneumocoques. Sérum antidiphtérique 40 cent. cubes.

Même aspect de la gorge. Temp. : 38°5. Etat général peu touché.

23 décembre : L'amygdale droite a diminué de volume : elle est complètement nettoyée. Sur l'amygdale gauche encore quelques débris pseudo-membraneux. Le

ganglion angulo-maxillaire droit est à peine perceptible Temp. : 38° et 37°4.

40 cc. de sérum antidiphtérique.

24 décembre : Temp. normale, 37° et 37°4.

Il ne reste plus aucune trace de fausses membranes.

Guérison sans incident, sans albuminurie, sans accidents sériques. A noter seulement la persistance de bacilles de Loeffler dans la gorge le 2 janvier et même le 9 janvier.

Sérothérapie : 80 cc.

Obs. II. — M. S..., 19 ans.

Dans la soirée du 11 mai 1929, commence à souffrir de la gorge. Je l'examine le 13 et constate la présence d'une très petite fausse membrane sur l'amygdale gauche et d'un petit ganglion, à l'angle de la mâchoire du même côté. Diphtérie bien probable, mais à forme bénigne, temp. : 38°, bon pouls. Le malade est resté levé une partie de la journée. Prélèvement.

14 mai : Réponse de l'Institut Pasteur. Bacilles de Loeffler.

Injection de 30 cc. de sérum antidiphtérique.

16 mai : Les amygdales ont repris leur aspect normal. Je désire faire encore une injection de 20 cc. mais M. S. délare qu'il est guéri et refuse absolument de continuer le traitement.

Guérison sans incidents. Convalescence très rapide.

Dose totale : 30 cc.

Obs. III. — M. D..., 35 ans.

Va consulter le 7 octobre 1929, le Dr Poisson, oto-rhino-laryngologiste, parce qu'il a de la dysphagie et une amygdale, la gauche, très augmentée de volume. Le Dr Poisson craint un abcès de l'amygdale, mais, voyant une petite fausse membrane, fait un prélèvement. Réponse du Dr Ballet le 8 octobre. Loeffler et pneumocoque. Je suis appelé ce même jour chez M. D... et lui injecte 30 cc. de sérum antidiphtérique.

Le 9, 2e injection 20 cc. de sérum ; chute de la fausse membrane, amélioration progressive.

Accidents sériques dès le 13 octobre, urticaire, arthralgies, guérison sans incidents. Convalescence traînante, anémie, asthénie.

Dose totale de sérum : 50 cc.

Obs. IV. — P..., 8 ans.

Le 3 mai 1927, rentrant de classe, il dit être fatigué, avoir mal à la gorge.

4 mai : 40°, une petite fausse membrane sur l'amygdale gauche, pas de réaction ganglionnaire. Prélèvement.

5 mai : Réponse du Laboratoire : bacilles de Loeffler ; injection de 20 cc. de sérum.

6 mai : La fausse membrane a disparu, 37°4-37°6, quelques accidents sériques le 10 mai (fièvre, urticaire). Guérison.

Dose totale : 20 cc.

Obs. V. — Mlle D..., 12 ans.

Le 27 mai 1923, angine rouge avec trois points blancs sur l'amygdale gauche. Prélèvement.

28 mai : Réponse du Dr Ballet : diphtérie ; 20 cc. de sérum.

Guérison rapide. Accidents sériques (urticaire) dix jours après l'injection de sérum.

Dose totale de sérum : 20 cc.

Obs. VI. — Mlle C..., 8 ans.

22 mars 1929 : Grosse fausse membrane amygdale droite, petite fausse membrane, amygdale gauche. 40 cc. de sérum. Prélèvement. Réponse du Dr Ballet : diphtérie.

Le 23 : 40 cc. de sérum, le 24 : 40 cc.

Accidents sériques intenses du 30 mars au 8 avril.

Guérison : 40 + 40 + 40 = 120 cc.

Obs. VII. — Mlle O..., 7 ans.

26 janvier 1929, fausse membrane amygdale gauche.

Prélèvement ; réponse Dr Ballet : diphtérie. 30 cc. de sérum.

Le 27 : La fausse membrane commence à se détacher ; 20 cc. de sérum.

Le 28 : L'enfant joue dans son lit, dit être guérie, demande déjà à se lever.

Guérison : 30 + 20 = 50 cc.

Obs. VIII. — Enfant C..., 5 ans.

Le 20 janvier 1928, se plaint de la gorge.

Examiné le 21, il présente sur les deux amygdales de grosses fausses membranes. Sérum antidiphtérique 30 cc.

Prélèvement.

Le 22 janvier : réponse du Laboratoire : bacilles de Loeffler ; temp. : 38° et 38°2. 30 cc. sérum.

Le 23 : 37°, les fausses membranes ne se détachent pas encore. 30 cc. de sérum.

Le 24 : La chute des fausses membranes commence.

Le 25 : Reste seulement un petit débris de fausse membrane sur l'amygdale gauche, il n'est plus adhérent et se détache facilement.

Guérison sans incidents. Total : 30 + 30 + 30 = 90 cc.

3 février : Il n'y a plus de Loeffler dans la gorge.

Tous ces malades ont été traités par des injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique, ancien sérum de l'Institut Pasteur.

CONCLUSIONS

I. — La diphtérie est une affection de gravité très variable selon sa forme clinique, selon la précocité du diagnostic et du traitement. Il existe toujours deux grandes formes cliniques : diphtérie bénigne et diphtérie maligne.

II. — Le traitement de la diphtérie bénigne par l'emploi de doses massives de sérum, allant jusqu'au total de 1.000, 1.200 et 1.500 cc. ne nous paraît pas justifié. La sérothérapie antidiphtérique intensive ne doit être réservée qu'aux seuls cas de diphtérie maligne ou tardivement traités.

III. — La diphtérie bénigne, forme encore fréquente, doit être traitée par une sérothérapie à doses plus faibles et la répétition des injections de sérum dépendra de la marche de la maladie.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse,
NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Bagot. — La sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques (*Thèse de Paris*, 1926).

Brelet. — 12 observations sur le traitement de la diphtérie (*Bulletin général de Thérapeutique*, 1928, p 1).

Brelet. — *Gazette médicale de Nantes*, 1er mai 1928.

Brelet. — La diphtérie bénigne (*Gazette des Hôpitaux* du 12 juin 1929).

Brelet. — Le traitement de la diphtérie bénigne (*Journal de médecine de Paris*, 8 août 1929).

Brouardel, Gilbert, Girode. — *Traité de médecine et de thérapeutique*, 1895.

Cassoute. — *Société de Pédiatrie*, 19 mars 1929.

Cathala et Mlle Boegner. — *Société de Pédiatrie*, 7 février 1929.

Charcot, Bouchard, Brissaud. — *Traité de Médecine*, t. II et t. III, 1899, 1892.

Comby. — *Traité des maladies de l'enfance*. 1895.

Comby. — Les doses raisonnables de sérum dans la diphtérie (*La Clinique*, mai 1929).

Cruchet. — *Journal de médecine de Bordeaux*, 20 janvier 1929.

Debove et Achard. — Maladies infectieuses, 1897 (*Manuel de médecine*, t. IX).

Mlle Desgrez. — *Bulletin général de Thérapeutique*, 1928, p. 256 et 323.

Grancher, Comby, Marfan. — *Traité des maladies de l'enfance*, 1897.

Grenet et Delarue. — *Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, 4 février 1927, p. 164.

Hutinel. — Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance, Paris, 1927 (*Maladies des enfants*, t. I, 1909).

Lereboullet et Boulanger-Pilet. — *Manuel Clinique et thérapeutique de la diphtérie*, 1928.

Lereboullet. — *Société médicale des Hôpitaux de Paris*. 1927, p. 174.

Lereboullet. — *Société de Pédiatrie*, 19 mars 1929.

Levent. — Le traitement de la diphtérie (*Gazette des Hôpitaux*, 24 avril 1929).

Levent. — Vaccination antidiphtérique (*Gazette des Hôpitaux*, 8 mai 1929).

Marfan. Leçons cliniques sur la diphtérie et quelques maladies des premières voies, 1905.

Martin. — *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 4 février 1927, p. 171.

Minet. — Existe-t-il des diphtéries séro-résistantes ? (*La Médecine pratique*, 28 février 1930).

Nobecourt. — *Précis de médecine infantile*, 1907.

Techoueyres. — *Presse Médicale*, 1928, n° 58.

1930. St-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC.